

Markus Perola, Heidi Marjonen, Minttu Marttila, Ari Haukkala, Helena Kääriäinen ja Kati Kristiansson

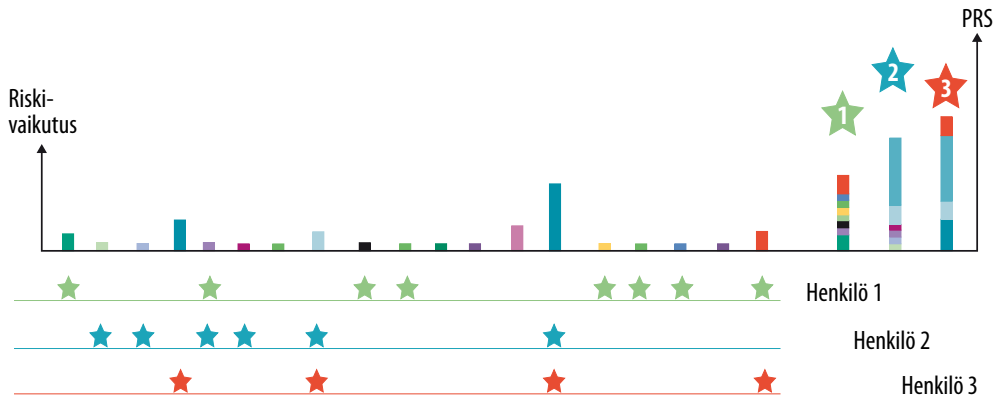
P5-lääketiede jalkautuu Suomeen

Viime vuosien aikana lisääntynyt tieto monitekijäisten kansantautien geneettisestä taustasta on tarjona edistysaskeleen genomitiedon hyödyntämiselle myös kliiniseen käyttöön. Taudeille altistavista perimän alueista voidaan nyky menetelmin rakentaa polygeenisia riskisummia, jotka kuvaavat henkilön perinnöllistä sairastumisriskiä. Tulevaisuuden terveydenhoidon uskotaan olevan yhä enemmän ennakoivaa, ehkäisevää, henkilökohtaista sekä osallistavaa (P4-lääketiede). Suunnitelma siitä, että polygeeniset riskisummat tarjoaisivat mahdollisuuden arvioida sairastumisriskiä kliinisessä käytössä, on kuitenkin vielä alkutekijöissä. P5.fi (P5 = P4 + Population Health) -tutkimuksessa palautetaan tulkintaa toivoneille tutkittaville sairastumisriskeihin liittyvää geneettistä riskitietoa ja tutkitaan tiedon palauttamisen vaikuttavuutta. Se antaa mahdollisuuden pohtia, voidaanko polygeeninen riskiarvio viedä terveydenhuoltoon jokapäiväiseen käyttöön kansalaisten ehkäisevän terveydenhuollon tueksi. On kuitenkin muistettava että, genomitieto antaa vain riskiarvion. Mahdolliseen ehkäisevään käyttäytymiseen tai hoitoon vaaditaan sekä yksilön että terveydenhuoltojärjestelmän tuki.

P4-lääketiede (predictive, preventive, personalized, participatory) eli ennakkoiva, ehkäisevä, henkilökohtainen ja osallistava lääketiede on Leroy Hoodin ja muiden 2000-luvun alussa kehittämä käsite, joka pyrkii siirtämään lääketieteen painopistettä hoidosta ehkäisyyn ja antamaan yksilöille henkilökohtaisia työkaluja oman terveytensä edistämiseen. Oleellisena osana P4-lääketiedettä ovat systeemiset ”omiikkatutkimukset” (1), joissa tutkitaan niin sanotuilla suurikapasiteettisilla tehotuotantomenetelmillä jotain kokonaisuutta, kuten koko perimää (genomi) vain yhden mutaation sijaan, tai koko perimän ilmentymää (transkriptomi) vain yhden geenin ekspression sijaan. Menetelmät ovat laskennallisesti monimutkaisia ja vaativat usein massadata-analyysia, ja ominaista niille on, että tutkimus tehdään monesti ilman tarkkaa etukäteishypoteesia. Yhdistävä tekijä monelle näistä menetelmistä on se, että ne ovat hyvin kustannusvaikuttavia verrattuna yksi kerrallaan tehtäviin pienempien kokonaisuuksien analyysiin. Niiden antama kuva omasta alueestaan onkin

kattavampi kuin yksittäisten tutkimusten. Lisäksi niitä ei samalla tavalla harhauta historiallinen oletus sairauden syntymekanismeista, kun tutkimushypoteesi on avoin ja kohtelee kaikkia mitattuja omiikkamuuttujia samanvertaisina. Yhteisenä haasteena näille tutkimuksille on monivertailu, joka helposti inflatoi tulokset ja asettaa monia vaatimuksia tutkimustulosten tilastolliselle käsittelylle ja etenkin tulkinnalle.

Hyvänä esimerkkinä tällaisista omiikkatutkimuksista ovat modernit perimäntutkimusmenetelmät, koko genomien kattavat assosiaatioanalyysit, jotka ovat mullistaneet kansantautien genetiikan tutkimuksen kymmenen viime vuoden aikana. Kymmeniä tuhansia perimän alueita, geenilokuksia, ja niissä olevia geenejä on yhdistetty tuhansiin eri ihmisen tauteihin ja ominaisuuksiin. Alalle lujasti vakiintunut käytäntö, että tulokset on jo heti ensimmäisessä tieteellisessä julkaisussa toistettava itsenäisessä aineistossa, luo uskoa löydösten todenperäisyyteen. Tutkimusten tulokset ovat jo avanneet uusia näkökulmia tautien patofysiologian ja eri ominaisuuksien biologisten syntymekanismien



KUVA 1. Polygeeninen riskisumma. Perimässä on useita kohtia, jotka vaikuttavat sairastumisriskiin eri tavoin ja eri voimakkuudella. Kullakin henkilöllä on oma sekoituksensa perimän riskikohdista. Riskikohtien ja niiden vaikutusten yhdistetty määrä on henkilön geneettinen riskiarvo.

suhteen. Tarkkaan ottaen valtaosaltaan genomilaajuiset löydökset kohdistuvat tiettyyn perimän alueeseen, mutta mikä alueen geeni liittyy tutkittavaan tautiin, on arvailujen varassa. Varsinaiset mekanistiset tutkimukset, jotka varmistaisivat ”oikean” geenin, siihen liittyvän variantin ja miten se muuttaa geenin toimintaa, puuttuvat yhä melkein aina. On tärkeää lisäksi tuoda esiin, että jopa sadoista tilastollisesti merkitsevästä tiettyyn ominaisuuteen tai tautiin assosioituvista geenilokuksista huolimatta löydösten yhteinen selitysosuus fenotyyppin kokonaisvaihtelusta on useimmiten varsin huono, vain muutamia prosentteja. Genominlaajuisien assosiaatioanalyysien tulokset ovat tästä huolimatta innoittaneet tutkimaan tautien geneettistä riskiä kymmenistä, ellei miljoonista geenivarianteista koostuvan polygeenisen riskisumman (PRS) avulla (**KUVA 1**). Polygeeninen riskisumma, joka on siis aina yksi luku yhdelle ominaisuudelle, kuvaa yksilön geneettistä riskiä sairastua tautiin, genomilaajuisien assosiaatioanalyysien tulosten antamalla tarkkuudella.

Genominlaajuisien assosiaatioanalyysien tulosten kliininen hyödyntäminen on vielä melko vähäistä ja ennen kaikkea validoimatonta. Edellä kuvatut molekyylibiologiset suurikapasiteetiset menetelmät saattavat tarjota uusia työkaluja, kuten polygeenisen riskisumman, myös terveydenhuoltoomme. On kuitenkin erityisen tärkeää, että nämä niin innostavat uudet aseet taistelussa sairauksia vastaan testataan validein

ja objektiivisin menetelmin ennen niiden laajamittaista lanseerausta ja julkista tukemista. Perinteisissä seulonnoissa on paljon esimerkkejä siitä, että valikoimaton seulonta (2,3) tai hoito (4,5) ei hyvistä aikomuksista huolimatta tuota automaattisesti pelkkää hyötyä yksilön terveydelle. Henkilökohtaisen lääketieteen vielä saavuttamattomat lupaukset ovat tuottaneet aiheellisen kriittistä pohdiskelua sen todellisesta hyödynnettävyydestä (6). Pysyvä käytöksenmuutos on tunnettu haaste lääketieteessä yleensä. Tiedetään, että terveydenhuollon ammattilaisten toteuttamissa elämäntapainterventioissa saavutetaan vain pieniä positiivisia vaikutuksia mutta että vaikuttavuus on parempi, kun potilailla on jo suurentuneita riskitekijöitä (7). Pelkkä geneettisen riskin kertominen ei meta-analyysin perusteella vaikuta kuitenkaan olevan riittävän motivoiva elämäntapamuutokseen (8). Tarvitaan siis vaikuttavampi tapa hyödyntää genomista riski-informaatiota lääketieteessä.

Riski-informaatio ja palaute – P5-tutkimus

Suomen yksi laajimmista ja kansainvälisesti tunnetuimmista kansanterveyden hankkeista on Pohjois-Karjala-projekti vuosina 1972–1997, jonka alkuperäisenä tarkoituksena oli parantaa pohjoiskarjalaisten terveyttä. Pohjois-Karjalassa väestö kuoli nuorempina, mikä joh-

tui muun muassa suuresta sydän- ja verisuonitautikuolleisuudesta. Hankkeen aikana valistus, interventiot ja parantunut elintaso sekä hoito vähensivät sydäntauteja merkitsevästi. FinTerveys 2017 -tutkimus on kansallinen väestötutkimus, jonka tarkoituksena on seurata keskeisten terveyden ja hyvinvoinnin tekijöiden tasoja ja muutoksia Suomessa. Tutkimus jatkaa THL:n pitkiä väestötutkimusperinteitä ja korvaa KTL:n ja THL:n perinteiset FINRISKI- ja Terveystutkimukset. FinTerveys-tutkimukseen poimittiin Väestörekisterikeskuksen väestötietojärjestelmästä Manner-Suomesta 10 000 aikuisen satunnaisotos, joista noin 6 500 henkilöä osallistui tutkimukseen. Tutkimustietoa kerättiin kyselylomakkeilla ja terveystarkastuksella, joka sisälsi erilaisia mittauksia ja biologisten näytteiden, mukaan lukien DNA-näytteen, veren seerumin sekä plasman, keräämisen laboratorioanalyysijä varten.

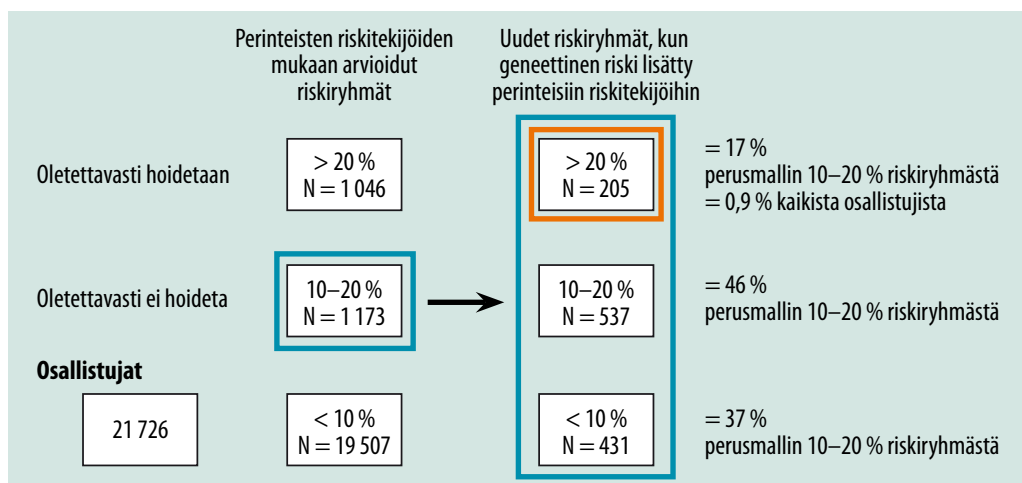
P5.fi FinTerveys -tutkimukseen (P5 = P4 + population health) tarjottiin alkuvuodesta 2018 osallistumismahdollisuus FinTerveys 2017 -tutkimuksen biopankkisuostumuksen allekirjoittaneille osallistujille. Noin 3 400 heistä halusi osallistua myös P5.fi FinTerveys -tutkimukseen, johon olemme valinneet kaksi tautia, sepelvaltimotaudin, tyypin 2 diabeteksen ja yhden ominaisuuden, laskimoveritukostaipumuksen pilottitutkimuksemme kohteiksi. Perusteina valinnalle on aiempi kokemuksemme näiden tautien geneettisestä tutkimuksesta ja se, että kansainvälinen tutkimusyhteisö on julkaissut runsaasti tietoa niiden geneettisestä taustasta ja geeniriskin käytöstä (9,10). Tärkeä valintaperusteemme oli myös se, että suurentuneen kokonaisriskin yhteydessä yksilön on mahdollista omilla toimillaan, muun muassa elintavoillaan, vaikuttaa riskin pienenemiseen, mikäli geenitulos motivoi häntä siihen ohjeistuksen myötä. Lisäksi tutkimukseemme valituille kaikille kolmelle taudille myös terveydenhuolto soveltaa preventiivisiä toimenpiteitä. Taudeista on myös Käypä hoito -suositukset, jotka jo nykyään sisältävät toimintaohjeita myös geneettisen alttiuden kannalta.

Polygeenisen riskisumman muodostamiseen tarvittava genomilaauijuinen tieto haetaan P5.fi-tutkimukseen muualla jo julkaistuista

Ydinasiat

- P4-lääketieteellä tarkoitetaan ennakoivaa, ehkäisevää, henkilökohtaista (yksilöllistä) ja osallistavaa painotusta lääketieteen praktiikassa systeemibiologian keinoin tukeutuen.
- P4-lääketieteen asiayhteydessä yksilöllisellä tarkoitetaan sitä, että siirrytään lähemmäs sisäsyntyisiä ominaisuuksia kuten henkilökohtaista perimää vaikkapa farmakogenetiikan keinoin.
- Näin voidaan päästä nopeammin kohti paremmin onnistuvaa tai sopivampaa hoitoa.
- P5-tutkimuksessa tutkitaan, miten tämä käsite on sovellettavissa kansantauteihin painottuvassa biopankkitutkimuksessa.

tuloksista, tärkeimpänä UK-biopankista (11). Riskimallinnuksen kohdentamisessa suomalaisen väestöön käytämme THL:n FINRISKI-tutkimuksen genomi- ja riskitekijätietoa. Esimerkki polygeenisen riskisumman vaikutuksesta sepelvaltimotaudin päätapahtumien riskiin FINRISKI:ssä näkyy **KUVASSA 2**. (12). Luonnollisesti tarkastelemme polygeenisistä riskisummaa myös suhteessa tavanomaisiin riskitekijöihin. **KUVA 3** näyttää esimerkkinä, miten FINRISKI-aineistossa tyypin 2 diabeteksen geneettinen riski vaikuttaa eri painoindeksiluokissa. Kuvissa olevat polygeeniset riskisummat on muodostettu Kheran ym. (8) julkaisemalla menetelmällä. Terveys 2017 -tutkimus genotyyppitetään genomilaauijuisesti FinnGen-tutkimukselle räätälöidyllä genomisirulla. Kaikki havaitut suuren vaikutuksen omaavat geenivariantit (esimerkiksi LDL-reseptorin tunnetut mutaatiot) genotyyppitetään uudestaan toisella menetelmällä ennen geenitiedon palauttamista P5.fi-tutkittaville. Lisäksi P5.fi-tutkimuksessa analyysihin yhdistetään tärkeimmät kyseisiin tauteihin liittyvät harvinaiset altistavat tai suojaavat geenivariantit sekä statiinien haittavaikutuksiin liittyvä farmakogeneettinen geenivariantti (**TAULUKKO**). Nämä on tärkeää ottaa



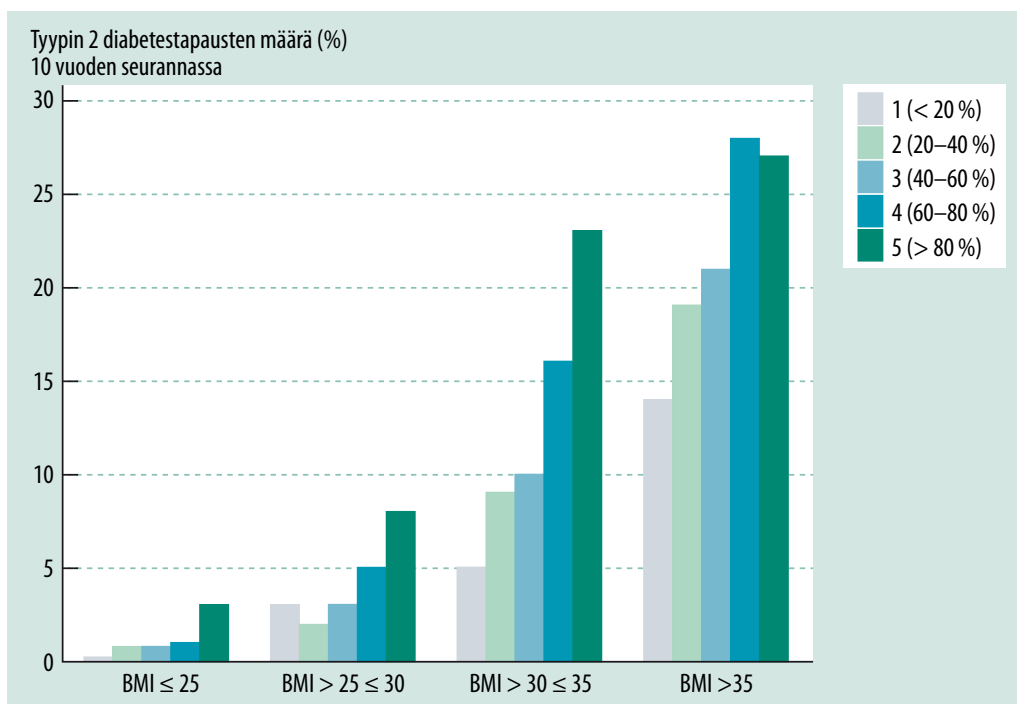
KUVA 2. Sepelvaltimotaudin riskin uudelleenmäärittely polygeenisen riskisumman tuoman lisäinformaation avulla. Tavanomaiset riskitekijät (sukupuoli, ikä, kolesterolit, tupakointi, diabetes) on yhdistetty FINRISKI-väestötutkimuksen osallistujien perimästä muodostettuun polygeeniseen riskisummaan. Tässä esimerkissä ryhmä, jossa tavanomaisin riskitekijöihin perustuva riski saada sepelvaltimotapahtuma kymmenen vuoden kuluessa on 10–20 %, selvästi muuttuu. Geneettisen riskitiedon lisäämisen myötä, aikaisemmin 10–20 % riskikategoriaan kuuluneista 17 % nousee suuren riskin ryhmään, kun taas 37 % siirtyy pienen riskin ryhmään. Kuvassa on käytetty samanlaista asetelmaa kuin Tikkasen ym. (12) simulaatiossa.

huomioon, koska voimakas geneettinen yhden variantin alttius voi vääristää polygeenisten riskisumma-analyyysien tuloksia. Tieto *SLCO1B1*-geenin c.521T>C-mutaatiosta on tärkeä, jos kokonaisriskiarvion perusteella tutkittavalle harkitaan statiinilääkityksen aloittamista.

Palaute tutkittaville ja viesti lääkärille

P5.fi Finterveys -tutkimukseen suostumuksensa antaneet saavat elintapoihinsa ja perimäänsä perustuvan arvion kokonaisriskistään sairastua tutkittaviin tauteihin seuraavien kymmenen vuoden aikana. He saavat myös tietää oman geneettisen riskinsä verrattuna muuhun väestöön. Palauteportaalina toimii OmaP5-sivusto (aktiivinen loppukeväästä 2019). Osallistujien geeni- ja muut relevantit riskitekijätiedot siirretään riskilukuna tietoturvasyistä palvelimelle, jonka kautta annamme tutkittaville henkilökohtaisen palautteen. Palautteessa on riski erikseen tavanomaisille riskitekijöille, geneettinen riski ja näiden yhdistelmä. Palvelussa kysytään myös tutkimukseen liittyviä kysymyksiä sähköisen kyselylomakkeen avulla. Tut-

kittavat kirjautuvat sisään OmaP5-palveluun vahvan tunnistautumisen kautta. On tärkeää, että P5.fi tutkimuksen osallistujat saavat henkilökohtaista, ajantasaista ja merkittävää tietoa geeniperimästään, mutta erityisesti myös, että tämä antamamme tieto on niin vastaanottajan, kuin häntä mahdollisesti hoitavan tai neuvovan lääkärin ymmärrettävissä. Siksi olemme muodostaneet asiantuntijaryhmiä, joihin kuuluu erikoisalaltaan päteviä klinikoita, potilasarjestöjen edustajia sekä yleislääkäreitä. Ryhmien toimintaa koordinoi perinnöllisyyslääkäri. Ryhmä muodostaa malliohjeita käytännön toimenpiteistä osallistujan henkilökohtaisella tasolla ja tukeutuu P5-tutkimuksen antamaan riskitietoon ja käytännön kliiniseen toimintaan. P5.fi-osallistujat voivat halutessaan esittää nämä ohjeet lääkärilleen tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle. Valtaosaa tutkittavista ei kehoiteta ottamaan tämän tutkimuksen perusteella yhteyttä terveydenhuoltoon. On huomattava, että jos PRS-perusteinen tieto osoittautuu käyttökelpoiseksi terveydenhuollossa, on edessä mittava koulutustehtävä ja hoitosuosituksen uudistaminen, jotta lääkärit voivat soveltaa tuotua tietoa sujuvasti.



KUVA 3. Painoindeksiluokkien (BMI) vertailu tyypin 2 diabeteksen riskin suhteen FINRISKI-aineistossa. Olemme jakaneet osallistujat kvintileihin diabetekselle lasketun polygeenisen riskisumman suhteen. Kuva demonstroi muun muassa sitä, miten normaalin painoindeksin omaavilla suuresta geneettisestä riskistä huolimatta kokonaisriski kehittää diabetes kymmenen vuoden seurannassa on varsin pieni kun taas lihavilla (BMI > 30 kg/m²) riski on jopa viisinkertainen. Suurimmassa (BMI > 35 kg/m²) painoluokassa taas lihavuuden merkitys alkaa korostua kaikilla, mutta polygeenisen riskisumman vaikutus näkyy yhä.

Lopuksi

Kun P5-käsite nyt on lähinnä oman tutkimuksemme esiin tuoma, on lopuksi syytä pohdiskella jo maailmalla laajemmin käyttöön otetun termin, P4-lääketieteen merkitystä maamme terveydenhuollossa. Sairauksien ennakointi (prediction) on hankalaa jo tavanomaistenkin riskitekijöiden näkökulmasta. Monissa kansantaudeissa ikä ja sukupuoli muodostavat valtaosan henkilökohtaisesta riskistä. Yksilöiden välinen vaihtelu tuo silti useiden merkittävien kansantautien suhteen lisäarvoa riskinarvioinnin kokonaisarvioon, tästä on näyttöä vuosikymmenten takaa muun muassa Pohjois-Karjala-projektista. Ehkäisy (prevention) ei ole sinällään uusi asia Suomessa tai muualla, mutta sen merkitys korostuu väestön vanhetessa, ja se onkin noussut keskiöön myös kaatuneessa sote-uudistuksessa. Personalized medicine -kä-

sitys on suomenkielessä kääntynyt moneksi. Puhutaan henkilökohtaisesta lääketieteestä, yksilöllistetystä lääketieteestä, täsmälääketieteestä ja stratifioidusta lääketieteestä. Toki jo ennen P4-lääketiedettä on potilaat kohdattu yleensä yksilöinä ja siten henkilökohtaisesta lääketieteestä puhuminen voi tuntua pyörän keksimistä.

TAULUKKO. Tutkittavia altistavia yksittäisiä geenivariantteja.

Mutaatio	Altistava sairaus
LDL-reseptorin suomalaiset mutaatiot (6 kpl)	Hyperkolesterolemia: sydäntaudit
<i>Faktori V</i> -geenin Leiden-mutaatio	Laskimoveritulppa
Protrombiini (hyyttymistekijä II) -mutaatio	Laskimoveritukos
<i>SLC01B1</i> -geenin c.521T>C-mutaatio	Statiinien indusoima myopatia

seltä uudestaan. P4-lääketieteen asiayhteydessä yksilöllistämällä tarkoitetaan kuitenkin askeleen tai parin eteenpäin ottamista: siirrytään lähemmäs sisäsyntyisiä ominaisuuksia kuten henkilökohtaista perimää vaikkapa farmakogenetiikan keinoin ja siten ehkä nopeammin kohti paremmin onnistuvaa tai sopivampaa hoitoa. Osallistava (participatory) lääketiede taas on selkeästi nykyäikää. Potilas asettuu hoidon keskiöön ja terveydenhuollon ammattilaiset – vastuunsa tuntien – ottavat potilaan uudella tavalla mukaan päätöksentekoon johon jopa potilaan itsensä tuottama data saattaa vaikuttaa. Myös osallistamisen aste on osattava henkilökohdasta: tarvittaessa potilaan on annettava olla potilas ja lääkärin on otettava hänelle asetettu vastuu. Uudet systeemibiologiset menetelmät, kuten polygeeninen riskisumma, saattavat tuoda uusia keinoja ja näkökantoja kaikkeen edellä olevaan. Uudet teknologiat synnyttävät uutta

terveysdataa. Tutkimuksen tehtävä on arvioida, mitkä näistä ovat kliinisesti merkittäviä. Tämän jälkeen on vielä tutkittava, miten tällainen terveystieto voidaan kertoa ihmisille niin, että siitä syntyy mahdollisimman vähän haittaa mutta toisaalta lisää ihmisten kokemusta siitä, että he voivat itse vaikuttaa terveyteensä. ■

* * *

Kiitokset: P5.fi tutkimusta rahoittavat THL, Sitra, Yrjö Jahnssonin säätiö ja Sydäntutkimussäätiö. Kiitämme kliinistä asiantuntijaryhmää (ylilääkäri Anna-Mari Hekkala, professori Juha Sinisalo, tutkimusprofessori Veikko Salomaa, dosentti Tiinamaija Tuomi, dosentti Jaana Lindström, professori Riitta Lassila, ylilääkäri Pirjo Ilanne-Parikka, asiantuntijalääkäri Leena Hiltunen, erikoislääkäri Tove Laivuori, koulutusylilääkäri Merja K. Laine) sen työpanoksesta P5.fi:ssä, etenkin Doctor's Notejen muodostamisessa. FT Mervi Kinnunen on tehnyt ensimmäisen version **KUVASTA 1**. Kiitämme FinTerveys 2017 -osallistujia ja tutkijoita tämän työn mahdollistamisesta.

MARKUS PEROLA, LT, dosentti, tutkimusprofessori, yksikön päällikkö
Genomiikka ja biomarkerit yksikkö, THL
varajohtaja, kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma (CAMP), lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

HEIDI MARJONEN, FT, tutkija
MINTTU MARTTILA, FT, tutkija
Genomiikka ja biomarkerit yksikkö, THL

ARI HAUKKALA, FT, dosentti, yliopistonlehtori
Helsingin yliopiston valtiotieteellinen tiedekunta, sosiaalipsykologia

HELENA KÄÄRIÄINEN, LKT, dosentti, tutkimusprofessori
KATI KRISTIANSSON, FT, dosentti, tutkimusjohtaja
Genomiikka ja biomarkerit yksikkö, THL

SIDONNAISUUDET

Markus Perola: Apuraha (NovoNordisk Foundation apuraha työryhmälle 2015), osallistuminen tutkijana Business Finlandin ja yhdeksän lääkeyrityksen (Abbvie, Astra-Zeneca, Biogen, Celgene, Genentech, Merck/MSD, Pfizer, GSK ja Sanofi) rahoittamaan FinnGen-hankkeeseen.

Heidi Marjonen: Ei sidonnaisuuksia

Minttu Marttila: Ei sidonnaisuuksia

Ari Haukkala: Ei sidonnaisuuksia

Helena Kääriäinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Orion)

Kati Kristiansson: Osallistuminen tutkijana Business Finlandin ja yhdeksän lääkeyrityksen (Abbvie, Astra-Zeneca, Biogen, Celgene, Genentech, Merck/MSD, Pfizer, GSK ja Sanofi) rahoittamaan FinnGen-hankkeeseen

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SUMMARY

P5 medicine gaining ground in Finland

In recent years, the increased knowledge of the genetic background of multifactorial diseases of public health importance is providing a breakthrough for the utilization of genomic data also for clinical use. Current methods allow the construction of polygenic risk sums from disease-predisposing regions of the genome, which describe the individual's inherited risk of developing the disease. Future health care is believed to be more predictive, preventive, personalized, and participatory (P4 medicine). The plan that polygenic risk sums would provide an opportunity in clinical use to assess the risk of developing disease is, however, still at an early stage. In the P5.fi study (P5 = P4 + Population Health), genetic risk information related to the risks of developing the disease is forwarded to the subjects who had called for this, and the effectiveness of forwarding the information is examined. It provides an opportunity to reflect on whether a polygenic risk assessment can be taken to everyday use within healthcare to support citizens' preventive health care. It should, however, be borne in mind that genomic information only provides a risk assessment, whereas potential preventive behavior or treatment require support from both the individual and the healthcare system.

KIRJALLISUUTTA

1. Mäkelä T, Porkka K. "Omiikat" tulevat – yksi geeni ei enää riitä. *Duodecim* 2002; 118:1146–8.
2. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA* 2014;311:1143–9.
3. Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, ym. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res* 2015;17:63.
4. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, ym. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 2013;369:2515–24.
5. Rochlani Y, Kattoor AJ, Pothineni NV, ym. Balancing primary prevention and statin-induced diabetes mellitus prevention. *Am J Cardiol* 2017;120:1122–8.
6. Joyner MJ, Paneth N. Promises, promises, and precision medicine. *J Clin Invest* 2019;129:946–8.
7. Absetz P, Hankonen N. Elämäntapamuutoksen tukeminen terveydenhuollossa: vaikuttavuus ja keinot. *Duodecim* 2011; 127:2265–72.
8. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, ym. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i1102.
9. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, ym. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
10. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, ym. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883–93.
11. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, ym. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med* 2015;12. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001779.
12. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, ym. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2261–6.